UNIVERSITE DE PARIS V - R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

148

Année 1972 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

P A R

Eva T O U A T Y

née CHEVALLEY le 16 Mars 1946

à LEVALLOIS-PERRET

Présentée et soutenue publiquement le :

R E A C T I O N M O N O N U C L E O S I Q U E E T F I E V R E T Y P H O I D E

A P R O P O S D E D E U X O B S E R V A T I O N S

Président : Monsieur P. GODEAU, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V - R.DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1972 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

P A R

Eva T O U A T Y

née CHEVALLEY le 16 Mars 1946

à LEVALLOIS-PERRET

Présentée et soutenue publiquement le :

R E A C T I O N M O N O N U C L E O S I Q U E E T F I E V R E T Y P H O I D E
A P R O P O S D E D E U X O B S E R V A T I O N S

Président : Monsieur P. GODEAU, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GODEAU

QUI NOUS A FAIT L'HONNEUR D'ACCEPTER

LA PRESIDENCE DE CETTE THESE

A LA MEMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Fred SIGUIER

DONT L'ENSEIGNEMENT ET L'EXEMPLE
SONT INOUBLIABLES

A MONSIEUR LE DOCTEUR HERREMAN

SON ERUDITION ET SA BIENVEILLANCE
M'ONT BEAUCOUP AIDEE

QU'IL EN SOIT REMERCIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR HERREMAN

SON ERUDITION ET SA BIENVEILLANCE
M'ONT BEAUCOUP AIDÉE

QU'IL EN SOIT REMERCIÉ

A TOUS CEUX QUI M'ONT PRODIGUE LEUR ENSEIGNEMENT

DANS LES HOPITAUX.:

Pr A.N. LOISEAU

Pr A. SICARD

Pr R. COUVELAIRE

Pr J. EMERIT

Pr J. BERNARD

Pr R. BASTIN

Pr M. PESTEL

Pr R. PICARD

Pr E. BRISSAUD

Pr P. LAJOUANINE

A MES PARENTS

A MON MARI ET A MA FILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

TABLE DES MATIERES

		Page
I .-	Introduction	1
II .-	Formes atypiques de la fièvre typhoïde	4
III .-	Observations	8
IV .-	Rappel de la mononucléose infectieuse et des syndromes mononucléosiques	20
V .-	Modifications leucocytaires dans la fièvre typhoïde : Mononucléose	27
VI .-	Difficultés diagnostiques des syndromes mononucléosiques	35
VII .-	Conclusion	40

Bibliographie

I N T R O D U C T I O N

Aux yeux de nombre de médecins, la fièvre typhoïde est une affection qui a livré tous ses mystères. La clinique, le diagnostic, la prophylaxie, la physio-pathologie et le traitement semblent bien codifiés.

C'est à BRETONNEAU, PETIT et SERRES, et à LOUIS que l'on doit les premières descriptions cliniques au début du XIXe siècle. Ils attirent les premiers l'attention sur :

- l'existence d'asthénie, de céphalée, de diarrhée, de tuphos ;
- la découverte à l'examen d'une bradycardie relative, de taches rosées sur l'abdomen, d'une splénomégalie, et d'une sensation de gargouillement à la palpation de la fosse iliaque droite ;
- l'allure évolutive caractéristique en trois septénaires.

Les lésions histologiques spécifiques ont été découvertes par TURK en 1898, puis étudiées par MALLORY.

Sur le plan diagnostique, l'isolement du germe par l'hémoculture, réalisé pour la première fois par SCHOTTMULLER en 1900, représente le seul critère indiscutable.

La morphologie et les caractères spécifiques des salmonelles du groupe typho-paratyphique ont été précisés depuis les premiers travaux de EBERTH, GAFFKY, puis de CHANTEMESSE, WIDAL et VINCENT à la fin du XIXe siècle.

Le séro-diagnostic de WIDAL, amélioré par FELIX est d'un grand appoint diagnostique en l'absence de l'isolement du germe.

La physio-pathologie paraît élucidée depuis les travaux de REILLY (1930) sur le rôle pathogène de la toxine typhique.

La connaissance de l'épidémiologie permet une meilleure prophylaxie par des mesures d'hygiène propres à éviter toute contamination et par la vaccination dont l'efficacité est peu discutée.

Enfin le chloramphénicol paraît depuis sa découverte en 1947 un traitement sûr de la fièvre typhoïde.

Il peut paraître d'autant plus surprenant de revenir sur un problème très anciennement débattu, celui des anomalies leucocytaires parfois observées dans la fièvre typhoïde, et surtout celui de la mononucléose. Cependant, la fièvre typhoïde ne répond pas toujours aux schémas traditionnels : les publications récentes mettent l'accent sur les aspects déroutants de la fièvre typhoïde dans les domaines qui semblaient les mieux connus. Nous signalons dans une première partie les points où la maladie s'écarte des données classiques.

A ce titre, il est intéressant d'attirer aussi l'attention sur les anomalies leucocytaires qui peuvent par leur importance égarer

Le diagnostic et, par conséquent, différer le traitement. Nous nous proposons de rapporter à ce sujet deux observations recueillies dans le service du Professeur SIGUIER :

- La première est une fièvre typhoïde accompagnée d'une réaction mononucléosique ;
- La seconde est celle d'un syndrome mononucléosique contemporain d'une salmonellose.

Nous rappellerons rapidement les principaux critères qui définissent la mononucléose infectieuse et les syndromes mononucléosiques ainsi que les étiologies en signalant la place de la fièvre typhoïde.

Nous étudierons ensuite les modifications leucocytaires signalées au cours de la fièvre typhoïde en nous attachant à la mononucléose.

Nous évoquerons enfin les difficultés diagnostiques où les formes trompeuses peuvent conduire.

ATYPIES DE LA FIEVRE TYPHOIDE

La fièvre typhoïde dans ses formes actuelles ne répond pas toujours aux schémas connus, qu'il s'agisse de la clinique, du diagnostic biologique, de la pathogénie, de l'épidémiologie ou du traitement.

Sur le plan clinique, la fièvre typhoïde est une affection polymorphe.

- Evolution : les classiques trois septénaires ne sont pas la règle absolue. La courbe de la fièvre dessine un plateau à 40° 49 fois sur 100 dans les observations de LETONTURIER et collaborateurs (39). Pour GULATI (32) elle est continue ou rémittente dans 54 % des cas et oscillante dans 46 %.

- Signes fonctionnels : la diarrhée manque dans 30 % des cas (39).

- Signes physiques : la bradycardie relative paraît plutôt rare (32 - 39).

Sur le plan des examens biologiques, l'hémoculture et la coproculture sont toujours fondamentales. L'hémoculture donne les meilleurs résultats à condition d'être pratiquée dans la première semaine. Elle peut être positive plus tardivement. A l'inverse, même très précoce et en l'absence de traitement elle peut rester négative. (12 - 32 - 39).

La coproculture est plus souvent en défaut (29 % de résultats positifs pour LETONTURIER). Par ailleurs, l'existence de porteurs de germes doit rendre prudent dans l'interprétation d'un résultat positif (7 - 65).

Le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX est abondamment critiqué. De nombreuses atypies rendent l'interprétation délicate.
1° Il existerait des fièvres typhoïdes à séro-diagnostic négatif en l'absence de tout traitement (39 - 53).
2° Un traitement précoce (par le chloramphénicol dans les cas étudiés) pourrait prévenir l'apparition ou perturber la montée du taux des anticorps O (32 - 34 - 39).
3° On peut rencontrer de fausses postivités :

- elles sont parfois dues à des salmonelles présentant un ou plusieurs antigènes somatiques communs avec les germes du groupe typho-paratyphique, comme Salmonella panama ou Salmonella enteritidis. Seules les agglutinines O sont présentes (50 - 53).
- Quelques sujets sains présenteraient spontanément des anticorps O en dehors de toute vaccination ou typhoïde antérieures (53).
- Une infection aigüe peut suffire à provoquer une réascension des anticorps anti-typho paratyphiques (39 - 65).

Sur le plan de la pathogénie, les théories de REILLY sont contestées par les conclusions de HORNICK et collaborateurs. L'accoutu-

mance à des doses croissantes de toxine typhique par voie intra-veineuse n'empêche nullement l'apparition de fièvre et de toxémie après l'administration de germes.

Sur le plan épidémiologique, la fréquence de la fièvre typhoïde a certes regressé. Mais on observe encore de petites épidémies sporadiques et d'assez nombreux cas isolés chez des sujets non ou mal vaccinés. A ce propos, les porteurs de germes chroniques jouent un rôle essentiel dans l'entretien et la propagation de la maladie (7). Le dépistage n'est pas facile. Il repose sur des coprocultures répétées au décours de fièvres typhoïdes connues. Les anticorps Vi ne sont présents que chez 25 à 30 % des porteurs de germes (53). Le traitement par l'ampicilline semble le plus efficace bien qu'il connaisse quelques échecs (7).

Sur le plan thérapeutique, le chloramphénicol a été accusé de favoriser les rechutes en empêchant une réponse immunologique correcte. En effet, le chloramphénicol inhibe la syntèse protéique en bloquant l'A.R.N. messager (34).

L'existence de souches résistantes à certains antibiotiques doit être signalée : bien qu'elles soient peu répandues sous nos climats, nous ne sommes pas à l'abri en raison des facilités de communication. Les premières descriptions de résistance au chloramphénicol remontent à 1950. On sait maintenant que la résistance provient de l'acquisition d'un

facteur R extra-chromosomial. La découverte de l'ampicilline et surtout celle du trimethoprim - sulfamethoxazole (TMP - SMX) ont permis de grands espoirs. Ils réclament la même prudence dans leur emploi. Le TMP - SMX est particulièrement efficace (8 - 58).

Mais on connaît maintenant l'existence de souches multi-résistantes comme certaines souches répandues au Moyen-Orient et au Pakistan, résistantes au chloramphénicol, à l'ampicilline et aux tétracyclines (3), ou comme celle de Mexico étudiée par ANDERSON en 1972 résistante au chloramphénicol, à la streptomycine, aux sulfamides et aux tétracyclines. Plus près de nous, en Angleterre, a été isolée une souche résistante au chloramphénicol, à la streptomycine et aux sulfamides. Ces souches posent de difficiles problèmes thérapeutiques.

Enfin, et c'est le sujet qui nous intéresse, les modifications hématologiques sont parfois si intenses qu'elles risquent d'égarer le diagnostic : ainsi la découverte d'un syndrome mononucléosique peut orienter vers une mononucléose infectieuse.
La mononucléose infectieuse peut d'ailleurs simuler cliniquement une fièvre typhoïde ou provoquer une fausse positivité sérologique comme toute infection aigüe.

Les deux observations recueillies dans le service du Professeur SIGUIER illustrent l'existence de ces désordres hématologiques atypiques et importants.

PREMIERE OBSERVATION

Madame LAC... Gisèle née le 21 avril 1920, sans professio entre le 24 septembre 1971 (à l'âge de 51 ans)dans le service pour "exploration d'une fièvre évoluant depuis quinze jours".

Dans ses antécédents, on note un épisode fébrile à l'âge de 18 ans étiqueté fièvre para-typhoïde sans preuve précise, et une maladie de Reclus soigneusement explorée et régulièrement suivie. La malade ne se souvient pas d'avoir été vaccinée contre la fièvre typhoïde.

Madame LAC.. est rentrée de vacances fin août 1971 après avoir passé un mois dans le sud de l'Autriche, où elle a vécu dans des conditions d'hygiène parfois insatisfaisantes (chez l'habitant), et où elle a pris des bains de lac. Elle n'a pas consommé de coquillages.

La maladie débute brusquement le 10 septembre 1971 par des frissons et une sensation de lassitude. Le lendemain, la température est élévée pour la première fois à 37°8. Elle se maintiendra aux alentours de 38° jusqu'à l'hospitalisation, avec quelques frissons et des sueurs abondantes, sans signe de localisation.

A l'entrée dans le service le 24 septembre 1971, la température est à 38°. Le pouls est à 80, régulier, en rapport avec la température. La tension artérielle est à 10-7.

- L'examen cardiaque et vasculaire est normal.

- L'examen pleuro-pulmonaire aussi.

- L'examen des téguments ne retrouve pas de taches rosées.

- L'abdomen est souple et indolore dans son ensemble. Le caecum est légèrement distendu. On ne perçoit pas d'hépatomégalie. L'existence d'une splénomégalie, d'abord discutée à l'entrée s'affirme les jours suivants.

- On constate la présence de petites adénopathies sus-claviculaires et axillaires droites, indolores et mobiles.

Le reste de l'examen est normal (en particulier, il n'y a pas de signes cutanés, ni pharyngés).

Les premiers examens complémentaires fournissent les résultats suivants :

- sur la numération du 26-9, les hématologues évoquent un syndrome mononucléosique.

La vitesse de sédimentation est à 38 à la 1ère heure, 68 à la 2ème heure.

- Le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX (26-9) montre une agglutination en TO au 1/400e et en TH au 1/1600e.

- Hémocultures et coprocultures sont négatives.

L'existence d'une réaction mononucléosique fait rechercher diverses étiologies :

- Le test sur lame est négatif (28-9) puis faiblement positif (5-10). La réaction de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN (PBD) demandée reviendra négative.

- Le séro-diagnostic de brucellose est négatif (29-9).

- Le BW est négatif.

- Les transaminases sont à 16 unités FRANKEL pour les SGOT (normale $\leqslant$ 40), et à 11 unités pour les SGPT (normale $\leqslant$ 30). La recherche de l'antigène Australie reviendra négative.

- Le séro-diagnostic de rickettsiose par micro-agglutination est négatif (30-9).

- Le séro-diagnostic de toxoplasmose (29-9) montre un test de lyse faiblement positif (25 unités par ml). La réaction de recherche des IgM est négative.

- Les recherches répétées de BK dans les crachats et dans les urines sont négatives.

Devant les arguments cliniques et sérologiques, la malade est mise le 30 septembre au traitement par TMP - SMX (4 comprimés par jour). L'évolution clinique est satisfaisante avec défervescence thermique jusqu'au 6 octobre 1971.

A cette date, se produit une reprise fébrile à 38° le 8 octobre, accompagnée d'une éruption cutanée les 7 et 8 octobre, soit au neuvième

et dixième jours du traitement : éruption du corps constituée de macul et de papules, non prurigineuses, accompagnées d'un érythème de la face

Devant ces signes, on décide le 9 octobre l'arrêt du traitement par le TMP - SMX, et le relais progressif par le chloramphénicol (d'abord 0,50 g en atteignant 2 g en 6 jours).

Les hémocultures et la coproculture pratiquées en période fébrile sont négatives.

L'apyrexie est obtenue définitivement le 10 octobre.

- Le deuxième séro-diagnostic de WIDAL et FELIX demandé le 8 octobre, à un mois de maladie, montre une absence d'agglutination en TO, AO, BO, CO, AH, BH, CH,

mais une agglutination en TH au 1/3200e.

- Le deuxième séro-diagnostic de toxoplasmose montre la même positivité faible : 25 unités par ml.

- La réaction de PBD demeure négative.

Dans le même temps, la réaction mononucléosique est toujours présente. (cf. tableau). Elle passe de 500 éléments le 29-9 à 1.312 éléments le 5-10, puis disparaît le 13-10.

La malade est traitée jusqu'au 31 octobre sans autre complication.

o

o o

En conclusion :

Fièvre typhoïde chez une femme de 51 ans, évoluant depuis quinze jours et dont le diagnostic repose sur :

- la clinique : fièvre-splénomégalie ;

- la sérologie : positivité franche du séro-diagnostic de WIDAL et FELIX, trop élevée pour une réaction anamnestique, malgré l'absence du germe aux hémocultures et aux coprocultures successives.

La mise au TMP - SMX a entraîné au huitième jour l'apparition d'une réaction fébrile et cutanée liée à une intolérance. Par la suite, l'évolution a été simple sous chloramphénicol.

On a la surprise de constater à la numération d'entrée l'existence d'une réaction mononucléosique, peut-être même d'un syndrome mononucléosique si on en rapproche les adénopathies et la splénomégalie.

- Constatée pour la première fois au 15e jour de l'évolution, la réaction mononucléosique a été maxima le 5 octobre au 25e jour de l'évolution et avait disparu au 33e jour.

- La seule cause décelable était la fièvre typhoïde, toutes les autres explorations sérologiques étant restées négatives. Il aurait été intéressant sur le plan théorique de pouvoir rechercher par immuno-fluorescence les anticorps anti EB virus.

o

o o

T A B L E A U X

	GR	GB	PN %	PE %	L %	PL %	Eléments mononucléés
26-9	4.310.000	6.600	35	0	55	2	8% = 528 élts
29-9	4.390.000	12,500	27	1	69		4% = 500 élts
5-10	4.410.000	8.200	23	1	60		16% =1312 élts
13-10	4.060.000	6.500	23	4	62	2	9% = 585 élts

	TO	AO	BO	CO	TH	AH	BH	CH
26-9	1/400e	0	0	0	1/1600e	0	0	0
5-10	0	0	0	0	1/3200e	0	0	0

DEUXIEME OBSERVATION

Madame DEL... Monique, née le 25 septembre 1940 entre dans le service le 30 septembre 1967, à l'âge de 27 ans, pour :

"exploration d'un état fébrile évoluant depuis quinze jours et suspicion de fièvre typhoïde".

La malade n'a pas d'antécédents particuliers. Elle n'a pas été vaccinée contre la fièvre typhoïde.

Pendant ses vacances en Bretagne, au mois d'août 1967, elle a consommé à plusieurs reprises des coquillages. Une fois, l'ingestion de palourdes a été suivie de vomissements sans fièvre.

La maladie commence vers la mi-septembre par une élévation de la température à 38° 5 le matin et 39° le soir, avec quelques frissons intenses et nocturnes au début, des sueurs modérées, des céphalées diffuses et des courbatures.

Quelques jours avant l'hospitalisation apparaissent des signes digestifs

- de vagues douleurs abdominales, en barre transversale, avec un maximum dans la fosse iliaque droite ;
- des vomissements à deux reprises ;
- et une tendance à la constipation.

Par contre la malade ne signale ni épistaxis, ni angine, ni autres signes d'appel.

Le médecin consulté fin septembre constate un subictère conjonctival. Il demande une numération qui montre, le 28-9, 4.400 globules blancs avec 56 % de polynucléaires neutrophiles.
La vitesse de sédimentation est à 40 à la première heure et 82 à la deuxième heure.
Dans les urines, on retrouve des sels et pigments biliaires à deux croix.
Il nous adresse alors la malade avec la suspicion d'une fièvre typhoïde.

A l'entrée, la malade est en bon état général. La température est à 38°. Le pouls bien frappé est à 92, en rapport avec la température. La tension artérielle est à 12-8.

- L'auscultation cardiaque révèle un petit souffle proto-systolique d'intensité 1/6, latéro-sternal gauche. Le reste de l'examen cardio-vasculaire est normal.

- L'examen pleuro-pulmonaire aussi.

- L'examen de l'abdomen révèle quelques macules rosées de quelques mm de diamètre, s'effaçant à la pression, siègeant sur l'abdomen, sur les flancs et dans la région lombaire, atteignant peut être aussi les avant-bras.
L'abdomen est souple et indolore. La fosse iliaque droite est un peu gargouillante.

On ne retrouve ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

- Les aires ganglionnaires sont libres, en dehors d'une petite adénopathie axillaire gauche, indolore et mobile.

- La cavité buccale est propre. Il n'y a pas d'angine.

- Le reste de l'examen est normal.

Les examens complémentaires fournissent peu d'éléments :

- La numération du 30-9 est normale (cf. tableau). La vitesse de sédimentation est à 42 à la première heure, 78 à la deuxième heure.

- 5 hémocultures sont pratiquées à l'entrée en période fébrile : une seule pousse permettant d'isoler un gram négatif qui ne peut être identifié.

La coproculture (2-10) montre la présence de colibacilles et de proteus, mais ni salmonelles, ni shigelles, ni staphylocoques.

- Le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX (3-10) est négatif à toutes les dilutions en O et en H pour Eberth, para A, para B et para C.

- Le séra-diagnostic de brucellose (7-10) est négatif du 1/20e au 1/2500e.

- Cuti et intra-dermo-réactions à 10 et 50 unités sont négatives.

- Le diagnostic biologique, par micro agglutination sur lame, de typhus est négatif (5-10).

- Les premières recherches de cellules LE sont négatives (9-10).

Deux éléments seulement retiennent l'attention :

- Une leucocyturie microscopique et la présence de trichomonas dans les urines ;

- des tests de fonctionnement hépatique pertubés de façon dissociée :

SGOT à 25 unités FRANKEL, SGPT à 25 unités FRANKEL le 30-9 (normale respectivement à 40 et 30).

Cholestérol total à 1,40 g par l.

Bilirubine totale à 4 mg par l.

Pas de sels, ni pigments biliaires dans les urines.

Taux de prothrombine à 100%.

Mais dans les épreuves de floculation :

Thymol à 56 unités (N = 2 à 12 unités)

Kunkel zinc à 101 unités (N = 15 à 25 unités)

Kunkel phénd à 10 unités (N = 15 à 50 unités)

Hanger à +++

Devant la persistance de la fièvre à 38°, la malade est mise le 5 octobre à la céphaloglycine (8 comprimés), qui amène une chute progressive de la fièvre.

Mais l'hémogramme du 10 octobre fait apparaître 9.800 globules blancs dont 25% de mononucléaires basophiles, soit 2.450 éléments.

Au même moment, au cours de la recherche de cellules LE, on nous signale la présence d'éléments bleutés ou "virocytes".

On reprend alors les recherches à visée étiologique.

- Beaucoup sont négatives : La réaction de PBD (11-10), séro-diagnostics de rickettsioses et de toxoplasmose (12-10).

- Le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX (16-10) montre une faible agglutination en TO au 1/100e ou 1/200e, en BO au 1/100e. Pas d'agglutination en H. (cf. tableau).

- La coproculture faite alors est négative.

L'évolution clinique est toujours favorable sous céphaloglycine.

Par la suite, le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX montre une agglutination en H au 1/100e pour Salmonella enteritidis, à un mois du début des signes cliniques.

Puis fin octobre 1967, on retrouve une agglutination positive en TO et BO au 1/200e, et en H pour Salmonella enteritidis au 1/200e (cf. tableau).

La coproculture est toujours négative.

La malade est laissée sous céphaloglycine jusqu'à la mi-novembre. En consultation début décembre, les résultats sont les suivants :

- La numération est normale (cf. tableau).

- La coproculture est toujours négative.

- Les tests hépatiques de floculation sont les suivants :

Thymol à 25 unités

Kunkel zinc à 76 unités

Kunkel phénol à 21 unités

Hanger +

soit encore discrètement perturbés.

o

o o

En conclusion :

Femme de 27 ans, fébrile, porteuse d'une splénomégalie transitoire, de signes d'inflammation hépatique, et de modifications hémotologiques évoquant un syndrome mononucléosique. L'étiologie reste discutée :

- soit mononucléose infectieuse avec retentissement hépatique, mais la réaction de PBD est négative,

- soit hépatite virale sans élévation des transaminases,

- Le diagnostic d'infection à Salmonella enteritidis, en l'absence de germe en coproculture, repose sur le séro-diagnostic. La positivité précoce en TO et BO s'explique par la présence d'antigènes croisés entre Salmonella typhi et Salmonella para B d'une part, et Salmonella enteritidis d'autre part.

La positivité en H pour enteritidis est un peu retardée, mais peut être en rapport avec l'action de la céphaloglycine.

En tout état de cause, la salmonellose est contemporaine du syndrome mononucléosique, mais rien ne permet d'affirmer qu'elle en est la cause.

o

o o

T A B L E A U X

	GR	GB	PN %	PE %	L %	PL %	Eléments mononucléés
28-9	4.600.000	4.400	56	4	40	0	0
30-9	4.540.000	6.200	62	0	31	0	7% = 434 élts
10-10	4.030.000	9.800	25	4	41	0	25% = 2450 élts atypiques
17-11	3.860.000	7.700	61	4	31	0	4% = 300 élts

	TO	AO	BO	CO	TH	AH	BH	CH	S. anteridis H
3-10	0	0	0	0	0	0	0	0	non recherché
16-10	1/100	0	1/100	0	0	0	0	0	
30-10	1/100	0	1/200	0	0	0	0	0	1/100e 1/200e

MONONUCLEOSE INFECTIEUSE
ET
SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES

Ces deux observations nous amènent à étudier les critères qui définissent la mononucléose infectieuse, les syndromes mononucléosiques et la réaction mononucléosique.

La mononucléose infectieuse est connue depuis longtemps, mais ses limites sont restées floues.

- La première description clinique en a été donnée par PFEIFFER en 1889 sous le nom de "fièvre ganglionnaire".

- TURK en 1907 décrit le premier les anomalies sanguines, caractérisées par la présence de cellules atypiques basophiles, qui lui avaient fait de prime abord évoquer une leucémie.
Ces cellules atypiques ont été décrites également par BLOEDORN (1921) au cours d'infections aigües et par Florence SABIN (1923) dans son étude des éléments mononucléés.

- L'autonomie de la maladie n'est vraiment affirmée qu'à partir de 1932 où PAUL et BUNNELL découvrent une réaction sérologique caractéristique. Cette réaction améliorée en 1933 par DAVIDSOHN est un élément essentiel du diagnostic.

Le diagnostic de mononucléose infectieuse repose sur trois ordres de critères : cliniques, hématologiques et sérologiques.

Les critères cliniques sont constitués par :

- la présence de fièvre, d'une angine ou d'une rhino-pharyngite, d'adénopathies cervicales puis généralisées, et d'une splénomégalie ; moins constamment, on peut voir des éruptions cutanées maculo-papuleuses,

- et par la bénignité de l'évolution.

- Dans le sang on constate :

- une leucocytose modérée,

- une lymphocytose relative,

- une augmentation des monocytes, à 50 % et plus pour les auteurs américains ; ce chiffre est moins strict pour les auteurs français,

- La présence d'éléments mononuclées atypiques, dont la nature et l'origine sont encore controversées.

Ce sont des cellules de grande taille (15 à 20 µ), au cytoplasme basophile que l'on rattache tantôt aux monocytes, tantôt aux lymphocytes. On les appelle le plus souvent mononucléaires basophiles ou lymphocytes atypiques (appellation plus récente).

Elles ont été classées par DOWNEY en trois types, (25), et par WOOD et FRENKEL en cinq types (63).

Certains auteurs exigent dans la mononucléose infectieuse un taux de mononucléaires basophiles supérieur à 20 % (10 - 28 - 62 - 63). D'autres auteurs se basent sur un chiffre absolu supérieur à 1.000 par mm^3 (33 - 39) : c'est le chiffre que nous retiendrons.

Le critère sérologique est fondé sur la réaction de PAUL et BUNNELL, corrigée par DAVIDSOHN :

- le sérum du malade agglutine les hématies de mouton ;
- les agglutinines du sérum sont absorbées par les hématies de boeuf bouillies, mais pas par l'extrait de rein de cobaye (ce qui les différencie de l'antigène de FORSSMAN).

Elle est en général positive dès que les signes cliniques se manifestent.

Les réactions retardées sont possibles mais rares. La positivité se maintient quelques mois.

Cette réaction sérologique est fidèle certes, mais cependant tout à fait indirecte.

L'ensemble de ces critères évolutifs, cliniques, hématologiques, sérologiques permet de distinguer la mononucléose infectieuse des syndromes mononucléosiques qui peuvent associer plusieurs de ces critères mais s'accompagnent toujours d'une réaction de PBD négative.

Le terme de réaction mononucléosique s'applique aux modifications hématologiques isolées.

L'étiologie de la mononucléose infectieuse est discutée, bien que l'accord se fasse en général sur la responsabilité d'un agent viral.

Le virus EPSTEIN-BARR (EB virus) est souvent mis en cause (26 - 56). Il a été isolé primitivement dans des cultures cellulaires de lymphome de BURKITT, puis incriminé aussi dans la mononucléose infectieuse. Il appartient par sa morphologie au groupe herpès comme les virus des inclusions cyto-mégaliques, de l'herpès, du zona et de la varicelle. Les arguments en sa faveur reposent sur des études statistiques à grande échelle pratiquées sur de jeunes étudiants aux Etat Unis, basées sur le taux des anticorps anti EB virus à l'entrée en faculté et quelques mois plus tard (26) :

- seuls ceux chez qui des anticorps anti EB virus étaient apparus , dans l'année avaient fait une mononucléose infectieuse apparente dans la proportion de 60 à 75 % ;

- aucun de ceux qui étaient déjà porteurs d'anticorps n'avait fait de mononucléose infectieuse ;

- de plus, le virus EB a été isolé à partir de cellules recueillies par lavage de gorge chez des sujets atteints de MNI ;

- on a pu reproduire la maladie clinique chez l'animal et chez l'homme ;

- la MNI est la seule manifestation clinique connue du virus EB. Le virus EB est le seul agent infectieux retrouvé dans la MN

Cependant, les arguments de l'opposition sont forts :

- le virus EB a été isolé à partir de leucocytes de sujets sains ;

- sa découverte dans les cellules de leucémie, de lymphome de BURKITT, et de mononucléose infectieuse ne prouve pas qu'il soit l'agent causal (44).

Tel est le point rapide des discussions sur l'étiologie de la mononucléose infectieuse.

Quant aux syndromes mononucléosiques, ils s'observent dans des états pathologiques disparates, rassemblés en vertu de signes cliniques communs et surtout de la réaction sanguine mononucléosique.

Ils sont décrits :

- au cours d'infections virales et bactériennes,
- après transfusions,
- au cours d'états allergiques, des rejets de greffes,
- après la prise de certains médicaments : acide paraaminosalicylique, di phenyl hydantoïne ;
- au cours d'hémopathies.

Les infections virales sont au premier plan. Le virus EB est à nouveau invoqué. Il a été isolé dans un certain nombre de syndromes mononucléosiques à réaction PBD négative, mais certains se demandent s'il ne s'agit pas en fait de mononucléoses infectieuses où la sérologie serait en défaut.

Le virus des inclusions cyto-mégaliques serait aussi fréquemment retrouvé (17 - 26 - 31).

Plus accessoirement, on a observé des syndromes mononucléosiques au cours de rubéole, d'hépatite virale, d'atteintes herpétiques.
On en rapproche la toxoplasmose, bien qu'il s'agisse d'une affection parasitaire.

Récemment on a attiré l'attention sur une relative fréquence des syndromes mononucléosiques après transfusions massives comme en nécessitent les interventions sous circulation extra-corporelle ou les splénectomies. (17 - 18).
Dans quelques cas, le virus des inclusions cyto-mégaliques a été isolé dans le sang et dans les urines de sujets atteints, ailleurs aucun agent causal n'a pu être retrouvé.

Les étiologies bactériennes occupent une place plus modeste, et parmi celles-ci la fièvre typhoïde n'est pas la première.
Par ordre de fréquence, les auteurs mentionnent :

- surtout les listérioses, les rickettsioses, la brucellose.
- plus rarement la syphilis secondaire, la tuberculose, la maladie d'OSLER.

La fièvre typhoïde n'est pas citée nommément par certains auteurs (10 - 11 - 41 - 45 - 52 - 63).
Pour WOOD et FRENKEL, elle représente une cause "douteuse ou peu documentée". HOAGLAND (33) mentionne la fièvre typhoïde comme cause de "mononucléose essentielle" avec PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN négatif.

Enfin, pour d'autres la fièvre typhoïde est une cause possible de syndrome mononucléosique (13 - 27 - 31 - 47 - 62). Le syndrome mononucléosique apparaîtrait au 8e - 9e jour de la maladie et resterait volontiers mineur, comme le signalent P. MOREL et GAUDIN.

La signification du syndrome mononucléosique reste encore à bien des égards mystérieuse. Certes, la connaissance des mononucléaires basophiles a progressé quant à leur origine, leur morphologie, leur activité :

- ces cellules sont issues du système lymphoïde et réticulo-endothélial hypertrophiés.

- Leur morphologie les rapproche des cellules observées au cours des rejets de greffe ou après transformation lymphoblastique du petit lymphocyte . Le microscope électronique a définitivement permis d'affirmer leur individualité.

- Ces cellules sont très riches en ribosomes, donc en ARN (31 - 63).

- La synthèse d'ADN y est très importante comme en témoigne la rapidité d'incorporation de la thymidine tritiée (31 - 59 - 63). Cependant, rien ne permet d'affirmer qu'il y ait synthèse d'anticorps.

Leur apparition signifierait une réponse immunologique non spécifique à une agression antigénique, l'antigène pouvant être très varié (18 - 31 - 41 - 59 - 63).

MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES AU COURS DE LA FIEVRE TYPHOIDE

M O N O N U C L E O S E

Nous venons d'étudier les éléments cliniques, hématologiques et sérologiques qui différencient les syndromes mononucléosiques de la mononucléose infectieuse, et nous avons vu que la fièvre typhoïde est parfois mentionnée dans les causes reconnues de syndrome mononucléosique.

Abordant le problème dans l'autre sens, nous nous proposons maintenant d'étudier les modifications de l'hémogramme signalées à chaque époque au cours de la fièvre typhoïde, et surtout la fréquence de la mononucléose.

Le terme de mononucléose est vague et il s'adresse, selon la connaissance de l'hémogramme, à des éléments différents.
Les premières études sur l'intérêt de l'hémogramme dans les maladies infectieuses ont été publiées à la fin du XIXe siècle. Mais les mononucléaires englobaient alors tout ce qui n'était ni globule rouge ni polynucléaire.
C'est dans les années 1920-1930 que la connaissance du lymphocyte et du monocyte a progressé grâce aux études de nombreux auteurs (23 - 51).

Cependant, l'individualité du monocyte a été périodiquement remise en cause jusqu'à ce que les progrès du microscope (microscope de phase et microscope électronique) permettent d'affirmer son autonomie (21). La connaissance du mononucléaire basophile est encore plus récente.

Ainsi, la fièvre typhoïde est connue classiquement comme responsable de "leucopénie avec mononucléose", et cette opinion est reprise d'âge en âge. Seulement, le terme de mononucléose s'adresse tantôt aux lymphocytes, aux monocytes et aux mononucléaires atypiques ensemble, tantôt aux monocytes et aux mononucléaires, et enfin plus récemment aux mononucléaires seuls.

C'est dire si l'interprétation des données de la littérature est délicate. Nous rapporterons donc les termes mêmes des auteurs, sans chercher à faire un parallèle avec nos dénominations actuelles.

o

o o

Au début du XXe siècle, les moyens diagnostiques dont on dispose dans la fièvre typhoïde sont encore peu surs.

L'hémoculture et la coproculture sont souvent en défaut. La sérologie est quantitative, et de maniement délicat.

Les variations de l'hémogramme sont alors soigneusement analysées : elles orientent le diagnostic, puisqu'il s'agit d'une fièvre avec leucopénie et mononucléose ; elles permettent même à certains d'augurer du pronostic.

Ainsi MOREL en 1927 (46), qui distingue, en-dehors des polynucléaires, des moyens et grands mononucléaires, conclut après étude de 80 cas de fièvre typhoïde :

- la polynucléose n'est pas la régle,
- les moyens mononucléaires sont augmentés dans la fièvre typhoïde simple et diminués dans certaines complications,
- le taux des grands mononucléaires reste stable.

Ces conclusions sont également celles de CHALIER dans son précis de maladies infectieuses (1934).

D'autres comme BOLTZ (15) distinguent les grands mononucléaires ou monocytes, les moyens mononucléaires qui se rapprochaient des lymphocytes, et des "éléments de transition".
La fièvre typhoïde s'accompagnerait d'une augmentation considérable des monocytes (17 à 33 %, le plus souvent à 20 %). Le taux des moyens mononucléaires est inchangé.

- une monocytose élevée serait de bon pronostic.
- Une monocytopénie isolée annoncerait une évolution prolongée.
- Monocytopénie + neutropénie signifiraient une issue fatale. Les auteurs parlent bien de mononucléose au cours de la fièvre typhoïde, mais la confusion qui régne parmi les mononucléaires ne permet guère d'en tirer argument.

Par la suite, les perfectionnements de l'hémogramme permettant de distinguer nettement les lymphocytes et les monocytes (23).

Mais les mononucléaires sont rarement individualisés, et il semble qu'ils soient souvent amalgamés avec les monocytes dans les années 1930 - 1940. Divers auteurs constatent une "monocytose" ou "réaction" monocytaire importante" dans la fièvre typhoïde, au même titre que dans

(23 - 61)
- les infections à B. monocytogenes (Listérioses),
- la tuberculose,
- la brucellose,
- le kala-Azar,
- la pneumonie,

et ainsi que dans :

(40)
- la mononucléose infectieuse,
- le paludisme,
- la coqueluche
- l'endocardite bactérienne,
- et dans les infections avec leucopénie.

BREST dans sa thèse insiste sur la monocytose dans la fièvre typhoïde. Il rapporte les positions les plus autorisées :

- lymphocytose et monocytose secondaires (BROUARDEL et GILBERT), au cours des deuxième et troisième septénaires (VINCENT et MURATET) ;

- variations dans le même sens des polynucléaires et des monocytes (SABRAZES) ;

- lymphocytose et chute des monocytes à la période d'état, et monocytose à la défervescence (MONGINET).

Lui-même signale une tendance à l'augmentation des monocytes dans les formes simples et dans certaines complications (périostite - hémorragie intestinale - myocardite -purpura).

Plus près de nous, beaucoup d'auteurs insistent à la suite de LAPORTE sur l'absence d'hyperleucocytose ou la neutropénie initiales en pleine fièvre, sans mentionner l'état des mononycléaires (6 - 22 - 24 - 29 - 30 - 35 - 60).

Certains auteurs reprennent avec quelques nuances l'adage classique sur leucopénie et mononucléose dans la fièvre typhoïde (12 - 38 - 48).

Chez STUART, cette opinion s'appuie sur l'étude de 720 hémogrammes chez 360 malades : il constate en règle, après une augmentation transitoire des globules blancs dans les dix premiers jours, une leucopénie rapide et progressive avec décroissance des polynucléaires, et augmentation relative des éléments mononucléés.

GULATI signale sur 98 malades :

- 58 cas où l'hémogramme était normal,
- 20 cas de leucopénie,
- 20 cas avec hyperleucocytose et augmentation relative des mononucléaires. Ces malades étaient entrés pendant le premier septénaire, et leur hyper leucocytose se rapporte d'après GULATI à un état de déshydratation.

Selon LAPLANE et LECHERE, il existerait pour certains une mononucléose au début du premier septénaire, pour d'autres une polynucléose. A la période d'état, la baisse des polynucléaires entraîne une mononucléose relative. Tout revient à la normale au cours de la convalescence.

GAUDIN, au contraire, affirme qu'après une monocytopénie passagère au début la mononucléose se verrait plutôt à la convalescence, accompagnée d'éosinophilie. Dans sa conclusion, il insiste sur l'importance diagnostique d'une leucopénie avec mononucléose au cours d'une fièvre.

Certains auteurs enfin sont explicites et décrivent la présence de mononucléaires basophiles ou lymphocytes atypiques au cours de la fièvre typhoïde. Ils insistent sur le piège diagnostique où ces désordres hématologiques peuvent conduire.
BLACK, rapportant son expérience sur les salmonelloses, reconnaît les formes atypiques qui peuvent évoquer une mononucléose infectieuse car elles associent :

- fièvre, adénopathies, splénomégalie,
- et la présence dans le sang de lymphocytes atypiques en petit nombre.

Ces syndromes mononucléosiques sont décrits habituellement avec les seuls germes du groupe typho-paratyphique (27), mais ils peuvent se voir avec de nombreux types de salmonelles (13).

SIETY signale, sur 20 cas ~~récents de fièvre~~ typhoïde, un cas où les symptômes évoquaient une mononucléose infectieuse :
Chez un malade entré pour fièvre et splénomégalie, l'hémogramme 10 jours après le début des signes cliniques comportait

13.200 globules blancs avec 44 % de grands lymphocytes,
14 % de petits lymphocytes
et 11 % de mononucléaires basophiles soit 1452 éléments.

La positivité des cultures et du sérodiagnostic permirent le diagnostic de fièvre typhoïde, d'autant que la réaction de PBD était négative.
La disparition des éléments atypiques fut complète en 4 jours.

N' GUYEN THE MINH rapporte une observation parmi 200 de "pseudo-leucose" qui rappelle l'observation initiale de TURK en 1907.
Il s'agit d'une femme de 32 ans, hospitalisée pour fièvre apparue treize jours après accouchement sans signes de localisation.
A l'entrée, l'hémogramme montre

3.000 globules blancs
avec 25 % de cellules mononucléées d'apparence atypique
soit 750 éléments.

Ces éléments sont retrouvés également dans la moëlle : 18 % avec chute du pourcentage des éléments de la lignée granuleuse.
Les hémocultures pratiquées à l'entrée permettent d'isoler Salmonella typhi.

La première réaction de PBD pratiquée est négative, la seconde aussi. Sous traitement, l'évolution est simple. La réaction mononucléosique disparaît en dix jours.

Dans un article récent consacré à la revue de 100 cas de fièvre typhoïde, LETONTURIER et collaborateurs constatent :

- l'absence d'hyperleucocytose et de polynucléose dans la très grande majorité des cas, alors que le malade est fébrile ;

- en revanche, la formule blanche leur paraît beaucoup plus variable avec une neutropénie dans 69 % des cas et une polynucléose dans 31 % des cas ;

- 11 fois, de grands mononucléaires hyperbasophiles ont été retrouvés avec un pourcentage de 4 à 18 % des éléments blancs. Ces éléments, d'après les auteurs, n'étaient pas suffisants pour parler de syndrome mononucléosique car le chiffre absolu restait inférieur à 1 000.

o

o o

ELEMENTS MONONUCLEES

	LYMPHOCYTES	PLASMOCYTES	MONOCYTES	MONONUCLEAIRES BASOPHILES s'apparentent trois types précédents
MORPHOLOGIE				
taille.....	7-8 10-12 µ	12- 14 µ	15-20 µ	15-20 µ
rapport N/C...	grand petit	petit	moyen	
noyau : forme.	arrondie	ovalaire	encochée	
situation.....	excentrée	excentrée	adhère à un bord	variables selon le type
axe.....		perpendic. à celui de la c.		
chromatine....	gros blocs	en mottes	"peignée	
nucléole.....	o	o	o	parfois
cytoplasme....	bleu clair	bleu franc	bleu gris	HYPER-BASOPHI
granulations azurophiles...	qques	"	qques	
reticulum endoplasm.....		très developpé		
CYTOCHIMIE				
P. alc.....			faible	
peroxydase....			+	
estérase.....			++	
PROPRIETES	immunités tissulaire & humorale	immunité humorale	macrophagie	synthèse très active d'ADN et ARN

DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES

Ainsi les désordres hématologiques observés au cours de lafièvre typhoïde peuvent égarer le diagnostic. Un syndrome mononucléosique peut orienter à tort vers une mononucléose fnfectieuse que l'on sait parfois trompeuse :

- par la clinique, qui peut simuler la fièvre typhoïde (4 - 28 - 64),

- par la sérologie : la réaction de PBD peut être retardée ou en défaut (4) ; et surtout on peut observer une réascension du taux des agglutinines anti-typho paratyphiques, comme on en constate parfois dans les états infectieux aigüs.

Deux observations du Professeur WORMS illustrent parfaitement les difficultés cliniques et sérologiques du diagnostic. Nous remercions le Professeur WORMS d'avoir bien voulu nous permettre de les rapporter ici.

La première observation (64) est celle d'un homme de 30 ans ayant subi une vaccination incorrecte et ancienne contre la fièvre typhoïde.

Il vient pour une asthénie apparue depuis quelques jours, avec une fièvre à 38° depuis la veille.

A l'examen d'entrée, on constate que le pouls est moins rapide que ne le voudrait la température. La fosse iliaque droite est gargouillante. Il existe sur les cuisses quelques papules excoriées qui évoquent un prurigo. On retrouve quelques adénopathies inguinales de petite taille à peine sensibles. Il n'y a pas de splénomégalie ; la gorge est propre.

Trois jours après l'entrée, le malade souffre de céphalées et d'épistaxis. On constate alors l'existence d'une splénomégalie.

Le pouls est à 80 pour une température à 39° 3. Les signes cutanés ont disparu.

L'hémogramme montre alors :

5.800 globules blancs avec 21 % de polynucléaires neutrophiles
4 % d'éosinophiles
65 % de lymphocytes

et 9 % d'éléments mononucléés.

Les hémocultures, la coproculture et le séro-diagnostic restent négatifs.

Une semaine plus tard, les signes cliniques sont inchangés, mais la formul

sanguine s'est modifiée :

16 000 globules blancs avec 73 % de lymphocytes

22 % de polynucléaires

et 4 % d'éléments mononucléés.

A cette date la réaction de PBD devient positive.

L'angine apparaît 10 jours plus tard.

Au total :

Chez cet homme de 30 ans, les signes cliniques semblaient évoquer une fièvre typhoïde typique (fièvre, signes fonctionnels, spénomégalie, bradycardie relative).

Seuls les examens de laboratoire ont permis le diagnostic de mononucléose infectieuse.

La deuxième observation (65) est celle de Madame R... âgée de 39 ans, non vaccinée contre la fièvre typhoïde.

Cette malade est hospitalisée pour une fièvre irrégulière entre 38° et 39° 5 évoluant depuis une semaine. Le seul signe fonctionnel est une douleur pharyngée.

A l'examen, on retrouve une angine érythémateuse avec un discret enduit pultacé. Le pouls est rapide. La rate est augmentée de volume, la fosse iliaque droite est indolore.

La numération montre :

7 000 globules blancs avec 28 % de polynucléaires neutrophiles soit une granulopénie franche.

On reçoit au même moment le résultat de la réaction de PBD qui est positive, et le séro-diagnostic de WIDAL et FELIX qui montre une agglutination en :

TH au 1/1600e

Quatre hémocultures pratiquées dans les 3 premiers jours sont négatives.
La culture de bile est négative.
Mais dans les selles d'aspect normal, la culture permet d'isoler :

Salmonella typhi.

Mais par la suite, la réaction de PBD, faiblement positive au début, s'élève progressivement et elle est complète 15 jours plus tard.

Au contraire, l'ascension des agglutinines typhiques est éphémère : après 4 semaines, le séro-diagnostic est complètement négatif.

La fièvre disparaît sans traitement en une dizaine de jours.

En conclusion :

Femme de 39 ans atteinte de mononucléose infectieuse certaine, malgré l'ambiguité initiale des signes cliniques et biologiques :

- La malade était porteuse de Salmonella typhi probablement de façon chronique.

— la réascension du taux des anticorps anti-typhiques au cours de la mononucléose infectieuse peut être attribuée à une intercurrence.

•

○ ○

C O N C L U S I O N

Maladie connue, la fièvre typhoïde semble ne plus recéler aucun mystère.

Cependant, elle peut dans certains cas, se présenter sous une forme déroutante :

Nous rapportons deux cas que nous avons pu observer dans le service du Professeur SIGUIER, où les anomalies leucocytaires auraient pu égarer le diagnostic :

- un cas de fièvre typhoïde accompagnée d'une réaction mononucléosique,

- et un cas de syndrome mononucléosique coexistant avec une salmonellose.

A ce propos, nous rappelons les critères qui définissent la mononucléose infectieuse et plus généralement les syndromes mononucléosiques, critères cliniques et surtout hématologiques.

Nous signalons la place que les auteurs accordent à la fièvre typhoïde dans l'étiologie de ces syndromes.

Puis nous étudions les anomalies leucocytaires constatées au cours de la fièvre typhoïde en insistant sur la mononucléose, et en discutant les problèmes qui peuvent ainsi se poser.

o

o o

BIBLIOGRAPHIE

1- ACAR J.F. - HUMBERT G. - PISSARO B.

Fièvres typhoïde et para-typhoïdes.
E.M.C. Maladies infectieuses, 8019 A 10, 1970.

2- ANDERSON E.L. - STEPHENS J.F.

Change in the differential leukocyte count of chicks inoculat
with Salmonella.
Applied Microbiology, 1970, 19, 726.

3- ANDERSON E.S. - SMITH H.R.

Chloramphenicol resistance in the typhoïd bacillus. An unusua
case of paratyphoïd fever.
Brit. Med. J., 1972, 3, 549.

4- ANDRIVET J.C.

Les formes pseudo-typhoïdiques de la mononucléose infectieuse
Thèse Bordeaux 1962.

5- Atypical mononuclear cells in the blood (éditorial)

Brit. Med. J., 1971, 3, 549.

6- BARIETY M. - COURY Ch. - THIBAULT Ph. - LAMELIN J.P.

Dix cas de fièvres typhoïde et para-typhoïdes observés depuis
quatre ans dans un service parisien de médecine générale.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris, 1960, 76, 892.

7- BASTIN R. - DUPONT B.

Porteurs de salmonelles.
Rev. Prat. 1972, 32, 3713.

8- BEG M.A.

Trimethoprim-sulfamethoxazole in typhoïd fever.
Brit. Med. J : 1971;1, 670

9- BENDER C.A.

Diagnostic of Infectious Mononucleosis.
J.A.M.A., 1952, 149, 7.

10- BENDER C.A.

Interpretation of the hematologic and serologic findings in the diagnostic of Infectious Mononucleosis.
Am.J. of Int. Med., 1958, 49, 852.

11- BERNARD J.

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Flammarion éd. Paris 1948, 1 vol. 1009 pages.

12- BERTOYE A. - VINCENT P. - BERTRAND J.L. - GIROUD M. - FIERE D. - DREVET M.

Aspects cliniques actuels de la fièvre typhoïde.
Rev. Lyon. de Méd., 1967, 16, n° spécial, p. 43.

13- BLACK Ph. - KUNZ L.J. - SWARTZ M.N.

Salmonellosis. Review of some unusual aspects.
New Eng. of Med., 1960, 262, 811.
Ibid.---------- 921.

14- BLOEDORN W.A. - HOUGHTON J. E.

The occurence of abnormal leukocytes in the blood in acute infections.
Arch. Int. Med., 1921, 27, 315.

15- BOLTZ H.

Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses
Thèse Strasbourg 1927.

16- BREST G.

Contribution à l'étude de la numération dans la fièvre typhoï
Thèse Marseille 1939.

17- CALAMY G. - FERCHAL F. - PEROL Y. - BASTIN R.

Syndrome mononucléosique post-transfusionnel et cytomégalo-v
(Isolement d'un cytomégalo-virus dans le sang de trois malade
Lyon Méd., 1971, 225, suppl : 31-7.

18- CALAMY G.

Cinquante trois cas de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels.
Thèse Paris 1969.

19- CHALIER J.F.

Précis des Maladies Infectieuses.
Doin éd. Paris 1934.

20- CLINE M.J. - MELMON K.L. - DAVIS W.C. - et al.

Mechanism of endotoxin interaction with human leukocytes.
Brit. J. of Haemat., 1968, 15, 539.

21- COHN Z.A.

The structure and the function of monocytes and macrophages.
Adv; in Imm. 1968, 9, 163.

22- CORNIL A. - ABRAMOW M. - TOUSSAINT Ch.

Aspects cliniques des infections à Salmonella observés chez l'adulte de 1956 à 1961 dans les deux hôpitaux universitaires de Bruxelles.
Acta Clin. Bel., 1963, 18, 6.

23- DOAN C.A. - WISEMAN B.K.

The Monocyte, Monocytosis and Monocytic Leukosis.
Ann. of Int. Med., 1934, 8, 383.

24- DORF G.

Aspects actuels des infections typho-paratyphiques.
Concours Méd., 1964, 86, 4429.

25- DOWNEY H. - MAC KINLEY C.A.

Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leuk
Arch. Int. Med., 1923, 32, 82.

26- EVANS A.S.

Infectious Mononucleosis and other mono-like syndromes
New Eng. of Med., 1972, 286, 836.

27- FASQUELLE R.

Les salmonelloses.
Revue Prat. 1961, 11, 1853.

28- FINCH S. in CARTER R. L. and coll.

Infectious Mononucleosis.
Carter & Penman ed. Oxford and Edinburgh. 1969.
1 vol. 1025.pages.

29- FROTTIER J.

Salmonelloses
Rev. Med. 1969, nov, 1719.

30- GASCARD E.

Aspects actuels de la fièvre typhoïde.
Marseille Med., 1963, 100, 347

31- GAUDIN H.

L'hémogramme dans les maladies infectieuses.
Thèse Paris C.H.U. Bichat-Beaujon 1970.
Biblio.

32- GULATI P.D.-SAXEMAN S. N. -GUPTA P.S. , - CHUTTANI H. K.

Changing pattern of typhoïd fever.
Am; J. of Med. 1963, 45, 544.

33- HOAGLAND R. J.

Infecticus Mononucleosis.
Greene and Stratton ed. New -York and London. 1967
1 vol. 895 pages.

34- HORNICK R.B. - GREISMAN S.E. - WOODWARD T.E. - et al.

Typhoïd fever : pathogenesis and immunologic control.
New Eng. J. of Med. 1970, 283, 686.
Ibid----------, 739.

35- HUMBERT G. - DELAUNAY P.

Aspects actuels de la fièvre typhoïde.
Gaz. Med. de France 1970, 77, 3275.

36- LAPLANE R. - DECHERE J.C.

La fièvre typhoïde
In BASTIN R. et Coll.
Maladies infectieuses.
Flammarion éd. Paris 1966, mise à jour 1971, 3 vol.

37- LAPORTE A.

Problèmes actuels posés par les infections typhoïdes.
Concours Méd. 1958, 35, 3785.

38- LEMIERRE A.

Pratique médico- chirurgicale.
Masson éd. 4e 2dition Paris 1953. 10 vol.

39- LETONTURIER Ph. - CALAMY G. - ROBINEAU M. - MODAI J.-BASTIN
DOMART A.

La fièvre typhoïde. (A propos d'une série récente de 1
observations).
Lyon Médical, 1971, 225, n° spécial, 85.

40- LETULLE R.

Le Monocyte dans la formule sanguine.
Presse Méd. 1942, 30 avr., 325.

41- LISSAC J. - HERREMAN G.

Notions récentes sur la mononucléose infectieuse et le
syndromes mononucléosiques.
in VIC-DUPONT : progrès en Pathologie infectieuse.
Plammarion éd. Paris 1967. 1 vol. 397 pages.
(Biblio).

42- MALLORY F.B.

A histological study of typhoïd fever.
J. Exp. Med. 1898, 3, 611.

43- MALLORY A.

The current status of typhoïd fever in the U.S.A. The
description of an outbreak.
J. Inf. Dis. 1969, 119, 673.

44- MAMMETTE A.

Virologie à l'usage des étudiants en médecine.
Crouan & Roques éd. Lille 1971. 1 vol. 350 pages.

45- MATHE G.

Mononucléose infectieuse et syndromes mononucléosiques
E.M.C. Maladies infectieuses, 13028 A 10, 1964.
(Biblio.)

46- MOREL M.

Hématologie de la fièvre typhoïde.
Thèse : Lyon 1926- 1927.

47- MOREL P.

Cytologie normale, monocytes et grands mononucléaires.
E.M.C. Sang et organes hématopoïétiques, 1300 D 10, 1964.

48- MORIN M. - PEROL R.

Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des infec
typho-paratyphiques.
Progrès Med., 1965, 93, 721.

49- N'GUYEN-THE-MINH.

La fièvre typhoïde en milieu hospitalier viêtnamien.
Union Med. du Can., 1968, 97, 313.

50- REYNOLDS D.W. et al.

Diagnostic specificity of Widal's reaction for typhoïd fever
J.A.M.A., 1970, 214, 2192.

51- SABIN F.R.

Studies of living human blood cells.
Bull. John Hopkins Hosp., 1923, 34, 277.

52- SCHAUB S.

Problèmes diagnostiques posés par un syndrome mononucléosiqu
Thèse Paris 1967.

53- SCHROEDER S.A.

Interpretation of serologic tests for typhoïd fever.
J.A.M.A. 1968, 206, 839.

54- SIETY G.

Etude des formes actuelles de la fièvre typhoïde à l'hôpital
international de l'université de Paris de 1964 à 1970.
Thèse Paris Bichat-Beaujon 1971.

55- SOHIER H.

Mononucléose infectieuse.
E.M.C. Maladies infectieuses, 8070 K 10, 1962.

56- STITTES D. - LEIKILA J.

Infectious Mononucleosis.
Seminars in Hematology, 1971, 8, 243.

57 - STUART B.M. - PULLEN R.L.

Typhoïd : clinical analysis of 360 cases.
Arch. Int. Med., 1964, 78, 619.

58- Trimethoprim - sulphamethoxazole in typhoïd fever (Editorial

Brit. Med. J., 1970, 3, 297.

59- VILDE J. L.

Etude sur la mononucléose infectieuse; (à propos de 11
observations avec réaction de P.B.D. positive).
Thèse Paris 1960.

60- VITTORIO S.

La fièvre typhoïde dans ses modalités cliniques et épi
miologiques.
Thèse Paris 1960.

61- WINTROBE M.

Diagnostic significance in changes in leukocytes.
Bull. NY. Ac. Med., 1939, 15, 223.

62- WINTROBE M.

Clinical hematology.
Lea & Fibiger ed. Philadelphia, 6th edition 1967.
1 vol. 1287 pages.
(biblio).

63- WOOD T.A. - FRENKEL E.

The atypical lymphocyte.
Am. J. of Med. 1967, 42, 923.

64- WORMS R. cité par Andrivet, référence n° 4.

65- WORMS R.

Un cas atypique de mononucléose infectieuse.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris : discussion au cours de l
séance du 1er juillet 1960, 76, 905.

Les références bibliographiques historiques sont extraites de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

Vu, le Président de Thèse

Monsieur le Professeur

P. GODEAU

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Cochin

Monsieur le Professeur

F. DELBARRE

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

Vu, le Président de Thèse

Monsieur le Professeur

P. GODEAU

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Cochin

Monsieur le Professeur

J. DELBARRE

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. HALLEZ